

Laporan Penelitian**Hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi****Ahmad Dian Wahyudiono, Endang Retnoningsih, Pudji Rahaju**

Laboratorium Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/

Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar

Malang - Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global dan dapat mengganggu kualitas hidup penderitanya. Beberapa penelitian telah menunjukkan peran leptin, hormon yang diproduksi oleh jaringan lemak, pada proses sensitisasi yang ditandai dengan kemampuan leptin meningkatkan sel B dan IgE. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi. **Metode:** Penelitian ini melibatkan 38 subjek dengan desain potong lintang untuk mengetahui hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi pada penderita rinitis alergi. Analisis statistik yang digunakan adalah uji t, uji regresi dan Kruskal-Wallis. **Hasil:** Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar leptin serum berhubungan dengan derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA ($p < 0,05$) khususnya dengan intensitas keluhannya ($p < 0,05$), namun tidak berhubungan dengan derajat rinitis berdasarkan VAS. **Kesimpulan:** Kadar leptin serum berhubungan dengan derajat rinitis alergi terutama pada intensitas keluhan dan bukan pada beratnya keluhan. Pengendalian kadar leptin serum dapat dipertimbangkan sebagai upaya memperbaiki kesehatan penderita rinitis alergi. Penelitian lebih lanjut yang menekankan pada pengendalian kadar serum leptin disarankan untuk mengendalikan keluhan rinitis alergi.

Kata kunci: rinitis alergi, kadar leptin serum, derajat rinitis alergi

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis is a global health problem that could impair the patient's quality of life. Recent studies had showed the role of leptin, a hormone that produced by adipose tissue, on sensitization process which can increase the serum level of B cells and IgE. **Purpose:** To define the relationship between serum leptin level with the degree of allergic rhinitis based on ARIA and VAS. **Methods:** This study involved 38 subjects with cross sectional design. Statistical analysis included t-test, logistic regression and Kruskal-Wallis. **Results:** This study showed serum leptin level has correlation with the degree of allergic rhinitis based on ARIA ($p < 0.05$), specifically on the intensity of allergic rhinitis ($p < 0.05$), but not with the degree of allergic rhinitis based on VAS. **Conclusion:** Serum leptin level has a role on the degree of allergic rhinitis specifically on the intensity but not on the severity of allergic rhinitis symptoms. Controlling the serum leptin level can be considered as health promotion for patient with allergic rhinitis. Further research focusing on controlling serum leptin level for allergic rhinitis symptoms is recommended.

Keywords: allergic rhinitis, serum leptin level, degree of allergic rhinitis

Alamat korespondensi: Ahmad Dian Wahyudiono, Lab/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL FKUB/RS. Dr. Saiful Anwar, Jl. Jagung Suprpto no 2, Malang. E-mail: dian_punk@yahoo.com

PENDAHULUAN

Rinitis alergi merupakan masalah kesehatan global dan angka kejadiannya mengalami peningkatan di banyak negara. Angka kejadian rinitis alergi secara umum berkisar 25% terutama pada remaja dan dewasa.¹ Angka kejadian di negara barat berkisar antara 1,4-39,7%.² Angka kejadian rinitis alergi di poli khusus Imunologi-Alergi SMF THT rumah sakit Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2006 dan 2007 adalah 2,15 dan 2,17%.^{3,4} Kualitas hidup penderita rinitis alergi mengalami penurunan secara bermakna.⁵

Perhatian kesehatan masyarakat terhadap obesitas beberapa dekade terakhir meningkat berhubungan dengan meningkatnya penyakit alergi.⁶ Pola hidup di negara barat mempunyai kecenderungan mengalami peningkatan angka kejadian obesitas, sedangkan paparan mikroba menurun.⁷ Angka kejadian kelebihan berat badan di Asia berkisar 20,7% sedangkan angka kejadian obesitas di Asia berkisar 5,8%.⁸ Penelitian epidemiologi menunjukkan hal ini berhubungan dengan tingginya angka kejadian rinitis alergi.⁷

Rinitis alergi merupakan salah satu penyakit inflamasi yang ditandai dengan reaksi antigen-antibodi.¹ Beberapa mediator inflamasi telah diidentifikasi pada patogenesis rinitis alergi.⁹ Reaksi alergi ditandai dengan adanya infiltrasi eosinofil. Eosinofil melepaskan beberapa mediator yang berperan pada reaksi inflamasi di mukosa. Gejala dan tanda rinitis alergi yang memiliki hubungan dengan kadar eosinofil hidung antara lain menggosok hidung, bersin dan edema pada konka.²

Jaringan lemak pada orang yang mengalami obesitas merupakan sumber mediator inflamasi dan diperkirakan memiliki pengaruh pada patofisiologi alergi.¹⁰ Leptin merupakan hormon yang disekresi terutama oleh jaringan lemak.¹¹ Penelitian yang dilakukan Unal et al.⁹ menunjukkan kadar leptin serum pada penderita rinitis alergi secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Pada sistem imun, leptin memiliki efek meningkatkan sel B dengan mencegah proses apoptosis sel B.¹² *Body mass index* (BMI) yang semakin tinggi

berhubungan dengan meningkatnya IgE total.¹³ Leptin juga dapat meningkatkan respons inflamasi saluran napas dan IgE. Hal ini dibuktikan dengan pemberian ovalbumin pada tikus hiperleptin akan meningkatkan kadar IgE total.¹⁴ Sel mast, yang berperan memproduksi dan mensekresi mediator serta sitokin pada respons imun, mampu mengekspresi leptin dan memiliki reseptor leptin.¹⁵ Leptin juga dapat memperlambat proses apoptosis eosinofil.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Alrasyid et al.¹ menunjukkan hubungan yang bermakna antara beratnya derajat rinitis alergi dan BMI.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi. Peran leptin pada rinitis alergi yang semakin jelas akan membuka peluang terapi tambahan untuk rinitis alergi dengan mengatur kadar leptin dalam tubuh.

METODE

Penelitian dilakukan dengan desain potong lintang untuk mengetahui hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi pada penderita rinitis alergi.

Penelitian dilakukan di RS Dr. Saiful Anwar Malang dan dilaksanakan mulai bulan Juli 2010 sampai dengan September 2010. Sampel penelitian untuk kelompok kasus adalah penderita yang didiagnosis rinitis alergi di poliklinik Alergi-Imunologi THT RS Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu menderita rinitis alergi yang ditegakkan dengan tes cukit kulit dan bersedia ikut dalam penelitian.

Variabel pada penelitian ini meliputi variabel bebas, yaitu kadar leptin serum yang diperiksa menggunakan ELISA dan variabel tergantung yang terdiri dari derajat rinitis alergi berdasarkan *allergic rhinitis and its impact on asthma* (ARIA) dan derajat rinitis alergi berdasarkan *visual analog scale* (VAS) hidung dan non-hidung.

Hubungan kadar leptin serum dan derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA dianalisis dengan menggunakan Kruskal-Wallis. Hubungan kadar leptin serum dan derajat rinitis alergi

berdasarkan VAS dianalisis dengan menggunakan uji korelasi.

HASIL

Karakteristik umum meliputi usia dan jenis kelamin. Gambaran karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin dan usia, proporsi perempuan lebih tinggi (60,5%) dibandingkan laki-laki (39,5%) dengan kelompok usia yang paling banyak adalah 21–30 tahun.

Karakteristik klinis pada penelitian ini menggambarkan variabel yang terdiri dari BMI, kadar leptin serum dan derajat rinitis alergi. Rerata BMI pada subjek penelitian adalah 22,18 kg/m² (SD=3,62) dan rerata kadar leptin serum 24,9 ng/ml (SD=3,92). Derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA yang paling banyak ditemukan pada kelompok kasus adalah persisten sedang berat sebanyak 34,2% (Tabel 3). Derajat rinitis alergi berdasarkan VAS hidung memiliki rerata 24,92, sedangkan rerata VAS non-hidung adalah 18,71.

Pengaruh kadar leptin serum terhadap derajat rinitis alergi dikaji dengan melihat hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA dan derajat rinitis alergi berdasarkan VAS, baik hidung maupun non-hidung. Uji homogenitas menunjukkan *non-equal variance* yang merupakan syarat dilakukan uji ANOVA, sehingga dilakukan uji Kruskal-Wallis. Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan semakin tinggi kadar leptin serum secara bermakna berhubungan dengan semakin beratnya derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA dengan nilai $p < 0,05$ (Tabel 1). Hasil ini mengindikasikan kadar leptin serum mempengaruhi derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA.

ARIA menggabungkan intensitas dan beratnya keluhan untuk menilai derajat rinitis alergi. Kadar leptin serum pada kelompok dengan intensitas persisten (26,8ng/ml, SD=3,22) lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok dengan intensitas intermiten (22,97ng/ml, SD=3,7) dengan $p < 0,05$ (Tabel 2). Berdasarkan berat keluhan, kadar leptin serum kelompok dengan keluhan ringan (24,32ng/ml, SD=5,47) tidak

berbeda secara bermakna dengan kelompok dengan keluhan sedang berat (25,37ng/ml, SD=2,72) dengan $p > 0,05$.

Di samping menggunakan kriteria ARIA, derajat klinis rinitis alergi juga diukur dengan menggunakan VAS untuk melihat derajat keluhan hidung maupun keluhan non-hidung. Kadar leptin serum secara bermakna tidak berhubungan dengan VAS hidung maupun VAS non-hidung dengan nilai p masing-masing $> 0,05$ (Tabel 3). Hasil ini tidak membuktikan pengaruh kadar leptin serum terhadap derajat rinitis alergi berdasarkan VAS baik keluhan di hidung maupun non-hidung.

DISKUSI

Proporsi subjek penelitian pada kelompok kasus maupun kontrol menunjukkan perempuan lebih tinggi (60,5%) dibandingkan laki-laki (39,5%). Proporsi yang sama antara kelompok kasus dan kontrol ini akan meminimalkan bias pengaruh leptin karena kadar leptin serum perempuan secara bermakna lebih tinggi dibandingkan laki-laki.¹⁷ Penelitian di Britania Raya (Inggris) melaporkan prevalensi pada anak perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan anak laki-laki, sedangkan di Finlandia jenis kelamin laki-laki justru lebih tinggi dibandingkan perempuan.¹⁸ Pada penelitian yang dilakukan Alrasyid et al.¹ angka kejadian rinitis alergi antara laki-laki dan perempuan hampir sama (53% dan 47%).

Distribusi usia pada subjek penelitian ini tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kasus dan kontrol. Kelompok usia yang paling banyak didapatkan pada kasus maupun kontrol adalah usia 20–30 tahun (52,6% dan 57,9%). Penelitian yang melibatkan 102 dokter umum di Australia menunjukkan angka kejadian rinitis alergi pada anak sebanyak 12%, dewasa muda 15–24 tahun sebanyak 19%, dan paling tinggi pada dewasa dengan kelompok usia 25–44 tahun (24%).¹

Derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA yang paling banyak ditemukan pada kelompok kasus adalah persisten sedang berat (34,2%). Pada

Tabel 1. Hasil uji Kruskal-Wallis hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA

	Derajat rinitis	N	Mean Rank	p
Kadar leptin	intermiten ringan	7	12,57	0,013
	intermiten sedang berat	11	13,73	
	persisten ringan	7	24,57	
	persisten sedang berat	13	25,38	
	Total	38		

Tabel 2. Hasil uji t kadar leptin serum berdasarkan intensitas dan berat serangan rinitis alergi

	Keluhan	N	Kadar Leptin		p
			Mean	Std. Deviation	
Intensitas keluhan	intermiten	18	22,97	3,70	0,00
	persisten	20	26,8	3,22	
Berat keluhan	ringan	14	24,32	5,47	0,51
	sedang-berat	24	25,37	2,72	

Tabel 3. Hasil uji korelasi kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi berdasarkan VAS hidung dan non-hidung

		VAS hidung	VAS non hidung
Kadar leptin	Pearson Correlation	-0,042	-0,067
	Sig. (2-tailed)	0,804	0,690
	N	38	38

penelitian yang dilakukan di Perancis didapatkan sebagian besar penderita rinitis alergi datang ke ahli THT dengan keluhan berat dan lebih banyak yang memiliki keluhan yang persisten.¹ Penelitian yang dilakukan Alrasyid¹ menunjukkan semua subjek penelitian yang terlibat memiliki keluhan sedang berat dan sebagian besar keluhan persisten (78%).

Pengaruh kadar leptin serum terhadap derajat rinitis alergi dikaji dengan melihat hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA dan derajat rinitis alergi berdasarkan VAS baik keluhan hidung maupun non-hidung.

Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan semakin tinggi kadar leptin serum secara bermakna

berhubungan dengan semakin beratnya derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA. Selain itu, secara spesifik kadar leptin serum lebih berhubungan dengan intensitas keluhan dibandingkan beratnya keluhan. Penelitian yang dilakukan oleh Alrasyid et al.¹ menunjukkan hubungan yang bermakna antara beratnya derajat rinitis alergi dan BMI. Subjek penelitian dengan kelebihan berat badan atau obesitas memiliki derajat rinitis alergi lebih berat 6 kali lipat dibandingkan berat badan normal.¹ Pada orang dengan kelebihan berat badan atau obesitas memiliki kadar leptin dalam serum lebih tinggi daripada orang yang kurus.¹⁹ Keadaan ini disebabkan karena kadar leptin serum meningkat sesuai dengan peningkatan masa lemak tubuh.¹⁷

Dugaan bahwa kadar leptin mempengaruhi derajat rinitis alergi karena leptin memiliki efek meningkatkan respons inflamasi saluran napas.¹⁴ Selain itu, leptin juga dapat memperlambat proses apoptosis eosinofil.¹⁶ Eosinofil melepaskan beberapa mediator protein dasar, metabolit asam arakidonat dan sitokin yang berperan pada inflamasi mukosa. Proses inflamasi mukosa ini ditandai dengan adanya peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan sekresi mukus.^{2,20} Gejala dan tanda rinitis alergi yang memiliki hubungan dengan kadar eosinofil hidung antara lain menggosok hidung, bersin dan edema pada konka.² Efek leptin terhadap reaksi inflamasi mukosa hidung pada penderita rinitis alergi ini yang akan mempengaruhi derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA.

Pada fase lambat, eosinofil ditemukan lebih dominan dibandingkan dengan netrofil yang lebih banyak ditemukan pada fase cepat.² Fase lambat ini dapat bertahan selama beberapa jam atau hari.²¹ Conus et al.¹⁶ dalam penelitiannya membuktikan bahwa leptin dapat memperlambat proses apoptosis eosinofil secara *in vitro*. Kemampuan leptin untuk memperpanjang lama kerja eosinofil diperkuat dengan beberapa fakta, antara lain terdapatnya reseptor leptin di eosinofil baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Eosinofil yang dominan pada fase lambat dan adanya leptin yang dapat memperlambat apoptosis serta memperpanjang kerja eosinofil akan menyebabkan intensitas keluhan pada rinitis alergi menjadi lebih persisten.

Kadar leptin serum secara bermakna tidak berhubungan dengan keluhan yang diukur dengan VAS baik pada keluhan hidung maupun non-hidung. Temuan ini berbeda dengan uji korelasi antara kadar leptin serum dan derajat rinitis alergi yang berdasarkan ARIA. Perbedaan penilaian derajat klinis rinitis alergi dengan ARIA dan VAS terletak pada intensitas serangan. Berbeda dengan ARIA, penggunaan VAS lebih banyak mengukur beratnya keluhan hidung tanpa menilai intensitasnya.²² Hubungan kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA

secara keseluruhan bermakna, namun secara spesifik kadar leptin serum hanya mempengaruhi intensitas keluhan bukan beratnya keluhan. Hal ini sesuai dengan hasil uji korelasi antara kadar leptin serum dengan VAS yang tidak berhubungan secara bermakna karena VAS lebih banyak mengukur beratnya keluhan hidung.

VAS telah banyak digunakan untuk menilai beratnya keluhan rinitis alergi termasuk efektivitas terapi yang diberikan.²² Kelemahan VAS untuk menilai derajat rinitis alergi antara lain kesulitan subjek penelitian menjawab gejala yang sesuai dengan pertanyaan pada VAS. Keadaan ini disebabkan karena frekuensi dan beratnya gejala rinitis alergi dapat berubah setiap saat. Selain itu, derajat keluhan yang dinilai pada VAS berdasar pada pengukuran yang subjektif, sehingga respons yang diberikan oleh subjek penelitian sering tidak konsisten dengan kondisi yang terjadi saat itu.¹ Keterbatasan penelitian ini adalah subjek penelitian diambil dari penderita yang berkunjung ke rumah sakit dan dipilih yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemilihan tersebut dimaksudkan untuk menghindari bias. Di sisi lain, pemilihan kasus sekaligus kontrol menyebabkan subjek penelitian tidak bisa mewakili komunitas sebenarnya. Oleh karena itu, penelitian dengan melibatkan subjek penelitian mendekati komunitas yang sebenarnya akan memperkuat hubungan kadar leptin serum dengan rinitis alergi.

Penelitian ini menggunakan dua indikator untuk menilai derajat keluhan yaitu dengan menggunakan ARIA dan VAS. Dibandingkan ARIA, kelemahan VAS antara lain kesulitan subjek penelitian menjawab gejala yang sesuai dengan pertanyaan pada VAS karena frekuensi dan beratnya gejala rinitis alergi dapat berubah setiap saat. Selain itu, subjektivitas subjek penelitian menyebabkan jawaban sering tidak konsisten dengan kondisi yang terjadi saat itu. Penelitian ini juga mengindikasikan bahwa VAS lebih adekuat untuk menilai berat ringan serangan dibandingkan intensitas serangan. Kajian lebih lanjut perlu dilakukan dengan membandingkan penilaian VAS dan ARIA.

Pengaruh obesitas terhadap rinitis alergi mulai banyak diteliti. Leptin, hormon yang diproduksi sel adiposit, diduga berpengaruh pada rinitis alergi. Leptin mampu meningkatkan sel B dan IgE. Selain itu, leptin juga berperan pada proses inflamasi saluran napas termasuk memperpanjang masa hidup eosinofil. Hasil penelitian ini membuktikan hubungan kadar leptin serum dengan rinitis alergi, sehingga pengaturan kadar leptin serum dapat mengurangi keluhan karena leptin terbukti berhubungan derajat rinitis alergi berdasarkan ARIA.

Hubungan leptin dengan BMI menunjukkan perlunya pengendalian berat badan dengan pola makan yang adekuat, sehingga dapat menjadi strategi promosi kesehatan untuk mengendalikan alergi secara umum maupun rinitis alergi khususnya.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa leptin terbukti mempunyai peran pada rinitis alergi yang ditunjukkan dengan adanya hubungan yang bermakna antara kadar leptin serum dengan derajat rinitis alergi. Secara spesifik, kadar leptin serum berhubungan dengan derajat rinitis alergi pada intensitas keluhan dan bukan pada beratnya keluhan. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan dengan melihat efek pengendalian berat badan sebagai upaya mengendalikan keluhan rinitis alergi. Secara klinis juga perlu dibuktikan lebih lanjut efek penggunaan terapi pengendalian leptin terhadap pengendalian keluhan rinitis alergi. Penggunaan VAS untuk menilai keluhan klinis sebaiknya digunakan secara hati-hati dengan menekankan pengisian berdasarkan keluhan sebelumnya bukan hanya saat penilaian saja. Pengukuran BMI pada penderita rinitis alergi diperlukan untuk menentukan strategi pengendalian berat badan sebagai upaya mengendalikan keluhan rinitis alergi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alrasyid H, McManus A, Mallon D, Nicholson C. Elevated body mass index is associated with severity of allergic rhinitis: results from a cross sectional study. *Australasian Med J* 2008; 1:1-20.
- Miri S, Farid R, Akbari H, Amin R. Prevalence of allergic rhinitis and nasal smear eosinophilia in 11 to 15 yr-old children in Shiraz. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:519-23.
- SMF Ilmu Kesehatan THT-KL RS. Dr Saiful Anwar. Dalam: Laporan Tahunan. 2006. Malang.
- SMF Ilmu Kesehatan THT-KL RS. Dr Saiful Anwar. Dalam: Laporan Tahunan. 2007. Malang.
- Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S45-53.
- Irei AV, Takahashi K, Le DS, Ha PTN, Hung NTK, Kunii D, et al. Obesity is associated with increased risk of allergy in Vietnamese adolescents. *European J Clin Nutr* 2005; 59:571-7.
- Radon K, Schulze A. Adult obesity, farm childhood and their effect on allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1279-83.
- Tee ES. Obesity in Asia: prevalence and issues in assessment methodologies. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002; 11(3):S694-701.
- Unal M, Eskandari G, Muslu N, Pata YS, Akbas Y. Serum leptin in patients with allergic rhinitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:331-3.
- Bergeron C, Boulet LP, Hamid Q. Obesity, allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1102-4.
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros C. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 173:3137-42.
- Lam QLK, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 2007; 4(1):1-13.
- Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 123:1163-9.
- Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 115:103-9.
- Taildeman J, Pérez-Novo CA, Rottiers I, Ferdinande L, Waeytens A, De Colvenaer V, et al. Human mast cells express leptin and leptin receptors. *Histochem Cell Biol* 2009; 131:703-11.
- Conus S, Bruno A, Simon HU. Leptin is an eosinophil survival factor. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1228-34.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Internal Med* 1999; 130:671-80.

18. Alrasyid H. Allergic rhinitis and body mass index thesis. Perth: Curtin University; 2007.
19. Materese G, Sanna V, Fontana S, Zappacosta S. Leptin as a novel therapeutic target for immune intervention. *Current Drug Target - Inflammation Allergy* 2002; 1:13-22.
20. Rothenberg ME. Eosinophilia. *New Engl J Med* 1998; 338:1592-1600.
21. Seth D, Secord E, Kamat D. Allergic rhinitis. *Clin Pediatr* 2007; 46(5):401-7.
22. Bousquet PJ, Comescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Daures JP. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007; 62:367-72.